

Pengembangan Instrumen Pemantauan Efek Samping Obat: Efek Samping Obat Pada Pasien Strok Iskemik

(Developing the Adverse Drug Reaction Monitoring Instrument: Adverse Drug Reaction on the Ischemic Stroke Patients)

Dedy Almasdy*, Yelly Oktavia Sari, Habibie Tifan Ilahi, dan Nina Kurniasih

Fakultas Farmasi Universitas Andalas

ABSTRACT: Ischemic stroke is a vascular disease that occurs when the blood supply to the brain become reduce due to a blockage of the blood vessel. The medicine for those problem is antiplatelet, antihypertensive and antihyperlipidemia. One of the problem caused by the use of medicines is potency of side effect. The aims of this research were to study the side effect of drug for ischemic stroke patient among neurologic inpatient at RSUP Dr. M. Djamil Padang. The research was conducted prospectively for 3 months. The data were collected from patient medical record and followed by interviewed the patient that who used drugs more than 3 days and 32 patients were met the inclusion criteria. The drugs which analyze are aspirin, clopidogrel, amlodipine, bisoprolol and simvastatin. The potency side effect of drug were analyzed with Naranjo algorithm and matched to the scale potency of side effect. The study reported 11 patient had side effect of drug. The majority 6 (54,5 %) patients had anemia, urticaria, nausea, and insomnia caused by aspirin, 3 (27,3 %) patients had nausea, oedema and insomnia caused by amlodipine, 1 (9,1 %) patient had rash caused by clopidogrel and also 1 (9,1 %) patient had dispnea caused by bisoprolol. The study concluded that there were 6 potency side effect of drug are possible and 5 potency side effect of drug are probable

Keywords: adverse drug reaction; Naranjo algorithm; stroke ischemic.

ABSTRAK: Stroke iskemik merupakan penyakit vaskular yang terjadi ketika pasokan darah ke otak berkurang akibat penyumbatan pembuluh darah. Pengobatan stroke menggunakan beberapa obat seperti antiplatelet, antihipertensi dan antihiperlipidemia. Salah satu masalah penggunaan obat adalah timbulnya potensi efek samping. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji efek samping obat pada pasien stroke iskemik di instalasi rawat inap Neurologi RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian dilakukan secara prospektif selama 3 bulan. Data diambil dari rekam medis pasien dan hasil wawancara dengan pasien stroke iskemik yang telah menggunakan obat selama lebih dari 3 hari dan terdapat 32 orang pasien termasuk dalam kriteria inklusi. Obat-obat yang diamati adalah aspirin, klopidogetrel, amlodipin, bisoprolol dan simvastatin. Efek samping obat yang dicurigai dianalisis dengan algoritma Naranjo dan disesuaikan dengan skala potensi efek samping obat. Hasil penelitian menunjukkan 11 pasien yang diduga mengalami efek samping obat. Terdapat 6 pasien (54,5 %) mengalami anemia, urtikaria, mual dan insomnia yang disebabkan penggunaan obat aspirin, 3 pasien (27,3 %) mengalami mual, edema dan insomnia yang disebabkan penggunaan obat amlodipin, 1 pasien (9,1 %) mengalami rash yang disebabkan penggunaan obat klopidogetrel dan 1 pasien (9,1 %) mengalami dispnea yang disebabkan penggunaan obat bisoprolol. Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat 6 dugaan efek samping obat termasuk kategori possible dan 5 dugaan efek samping obat kategori probable

Kata kunci: efek samping obat; algoritma Naranjo; strok iskemik.

Pendahuluan

Stroke adalah suatu keadaan hilangnya fungsi neurologis secara mendadak pada pasien akibat adanya gangguan aliran darah ke jaringan otak, baik dikarenakan oleh stroke hemoragik maupun stroke iskemik. Stroke hemoragik atau stroke pendarahan adalah suatu kondisi pendarahan yang tidak terkontrol yang terjadi di dalam otak sedangkan stroke iskemik terjadi sebagai suatu tanda klinis dari disfungsi atau kelainan pada jaringan otak karena

kurangnya aliran darah yang mengalir ke otak. Apabila tidak dilakukan penanganan yang cepat dan efektif pada pasien, penyakit stroke mampu menyebabkan kematian saraf otak secara permanen hingga berujung kematian pasien. Dengan melihat tingginya resiko yang mungkin terjadi maka proses pencegahan dan pengobatan harus dilakukan sebaik mungkin oleh tenaga profesional kesehatan [1].

Setiap tahunnya di Amerika Serikat angka insiden terjadinya

Access this article



*Corresponding Author: Dedy Almasdy

Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Jalan Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Kota Padang, Sumatera Barat 25163 | Email: dedyalmasdy@gmail.com

stroke hingga 795.000 orang. Kira-kira 140.000 penduduk Amerika Serikat meninggal dunia setiap tahunnya karena penyakit stroke [2]. Sedangkan menurut Yayasan Stroke Indonesia, di Indonesia angka kejadian stroke adalah 200 per 100.000 penduduk. Diperkirakan setiap tahun terjadi 500.000 kasus serangan stroke, sekitar 2,5 % atau 125.000 orang meninggal dunia dan sisanya cacat ringan maupun berat.

Obat-obat yang digunakan pada pasien stroke iskemik dapat dibagi menjadi 3 golongan obat yaitu antiplatelet, antihipertensi dan antihiperlipidemia. Obat-obat antiplatelet mampu menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus [3]. Obat-obat antihipertensi memiliki beberapa mekanisme kerja yang bertujuan untuk menurunkan tekanan darah yaitu vasodilatasi, menghambat pada enzim konversi angiotensin dan menghambat kanal kalsium pada sel sehingga mampu menormalkan aliran darah yang terjadi pada pasien stroke iskemik. Obat-obat antihiperlipidemia bertujuan untuk menurunkan kadar lipid plasma agar normal di dalam tubuh [4].

Selain memberikan efek terapi, obat juga mempunyai efek samping yang dapat merugikan. Berkaitan dengan itu perlu dilakukan monitoring terhadap efek samping obat. WHO (*World Health Organization*) juga menyetujui pentingnya dilakukan pemantauan dengan dikumpulkannya data efek samping obat yang pernah dilaporkan dari seluruh dunia. Badan POM juga mengeluarkan panduan pemutakhiran terhadap pentingnya keamanan obat dan pemantauan efek merugikan akibat pemberian obat di rumah sakit. Hingga saat ini pelaporan terhadap ESO (Efek Samping Obat) masih bersifat sukarela dilakukan oleh tenaga kesehatan dalam penanganan *patient safety*.

Berbagai penelitian telah melaporkan efek samping obat pada pasien stroke khususnya stroke iskemik. Sekitar 66,67 % dari seluruh pasien stroke yang menggunakan obat aspirin mengalami gejala efek samping pendarahan gastrointestinal, sedangkan 33,33% sisanya mengalami gejala muntah berat. Data ini menunjukkan bahwa obat aspirin dapat menyebabkan efek samping terhadap yang faktual pada pasien stroke [5]. Klopidothrel yang digunakan sebagai alternatif pengganti aspirin juga dapat menginduksi terjadinya rash pada kulit [6]. Penelitian lain juga melaporkan terjadinya efek samping, mulai dari yang ringan hingga berat, seperti kardiovaskuler, gastrointestinal hingga gangguan sistem pernapasan [7].

Beberapa penelitian yang dilakukan di Indonesia terkait aspirin (antiplatelet) menunjukkan adanya dugaan pendarahan saluran pencernaan setelah dilakukannya cek hematologi dan hasil anamnesa pada pasien [8]. Sedangkan pada penggunaan obat antihipertensi dilaporkan bahwa terdapat potensi interaksi obat hingga 55,5% [9].

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui

karakteristik sosiodemografis, karakteristik klinik dan gambaran efek samping obat pada pasien stroke iskemik di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Neurologi RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Metode Penelitian

Kajian dilakukan selama 3 bulan di Instalasi Rawat Inap (IRNA) Neurologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan pengambilan data secara prospektif. Data dikumpulkan dari rekam medis dan observasi langsung kepada pasien atau keluarga pasien.

Subjek Penelitian adalah pasien dengan diagnosis stroke iskemik (ICD-10 I63) yang mendapatkan terapi obat golongan antiplatelet (aspirin dan klopidothrel), antihipertensi (amlodipin dan bisoprolol) dan antihiperlipidemia (simvastatin) yang bersedia mengisi *informed consent*. Sedangkan pasien stroke iskemik yang mendapatkan masa lama rawatan kurang dari 4 hari dan/atau tidak bersedia untuk mengisi *informed consent* dikeluarkan dari kajian ini. *Ethical clearance* didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Efek samping yang terjadi didapatkan dari wawancara langsung dan rekam medik pasien, kemudian dianalisis menggunakan Algoritma Naranjo untuk menentukan tingkat efek samping nya.

Hasil dan Diskusi

Dari 32 pasien stroke iskemik yang memenuhi kriteria penelitian, diketahui bahwa pasien yang paling banyak menderita stroke iskemik adalah pasien dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 21 pasien (65,63 %). Gambaran ini sama dengan pasien di RS Dr. Saiful Anwar Malang yang yaitu dari 38 pasien stroke iskemik periode 1 Juli 2012-31 Desember 2012, 22 pasien (58 %) adalah perempuan [10]. Namun gambaran tersebut berbeda dengan di RSSN Bukittinggi bahwa jumlah pasien perempuan yang menderita stroke iskemik lebih sedikit dibandingkan pasien laki-laki [11]. Pada populasi yang lebih luas, faktor resiko berupa penyakit arteri perifer, kebiasaan merokok, stres dan gaya hidup yang tidak sehat lebih sering dijumpai pada laki-laki sehingga resiko penyakit stroke lebih tinggi pada laki-laki [12].

Berdasarkan karakteristik kelompok usia, kelompok usia 70-79 tahun menjadi yang terbanyak dengan 11 pasien (34,38 %), diikuti kelompok usia 60-69 tahun dan usia 50-59 memiliki jumlah pasien yang sama sebesar sebanyak

7 pasien (21,88 %). Penelitian lain juga melaporkan hal yang sama [13-15]. Penyakit stroke iskemik cenderung terjadi pada pasien dengan golongan umur lebih tua, hal ini disebabkan pembuluh darah orang yang lebih tua cenderung mengalami perubahan secara degeneratif dan mulai memicu proses aterosklerosis. Hal ini menunjukkan bahwa bertambahnya usia cenderung meningkatkan resiko terjadinya penyakit stroke.

Berdasarkan jenis pekerjaan yang paling banyak mengalami kejadian stroke iskemik adalah Ibu Rumah Tangga (IRT) sebanyak 15 pasien (46,88 %). Hal yang sama juga dilaporkan terjadi di RSUP Prof. R. D. Kandao Manado tahun 2012-2013 [16].

Berdasarkan status pendidikan, pasien dengan pendidikan akhir berijazah Sekolah Dasar (SD) mempunyai jumlah pasien dengan angka kejadian stroke iskemik terbanyak yaitu 16 pasien (50 %). Gambaran ini berbeda dengan laporan terdahulu yang menyatakan bahwa di

RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2017 angka kejadian stroke tertinggi adalah pasien dengan pendidikan terakhir Sekolah Menengah Atas (SMA) yaitu sebesar 39,6 % [17].

Pada penelitian ini, umumnya pasien stroke iskemik memiliki penyakit penyerta selama masa rawa inapnya. Dari 32 pasien yang mengalami stroke iskemik sebanyak 19 pasien (59,38 %) mengalami hipertensi. Ini menunjukkan bahwa hipertensi menjadi salah satu dari penyakit penyerta yang paling banyak dialami oleh pasien stroke iskemik di bangsal Neurologi RSUP Dr. M. Djamil Padang. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa individu dengan hipertensi mempunyai hubungan yang signifikan dengan resiko 17,92 kali terkena stroke [14], juga penelitian yang dilakukan di India bahwa hipertensi meningkatkan resiko 3,80 kali terkena stroke. Hal tersebut karena tekanan darah diastolik di atas 100 mmHg akan meningkatkan resiko terkena stroke 2,5 kali dibandingkan tekanan diastolik normal [18].

Tabel 1. Karakteristik Sosiodemografis Pasien Stroke Iskemik

No	Karakteristik	Jumlah Pasien	% Pasien	% Kumulatif
1	Jenis Kelamin			
	Laki-laki	11	34,37 %	
	Perempuan	21	65,63 %	-
2	Usia			
	20-29 tahun	1	3,12 %	100 %
	30-39 tahun	1	3,12 %	96,88 %
	40-49 tahun	2	6,25 %	93,76 %
	50-59 tahun	7	21,88 %	87,51 %
	60-69 tahun	7	21,88 %	65,63 %
	70-79 tahun	11	34,38 %	43,75 %
	≥ 80 tahun	3	9,37 %	9,37 %
3	Jenis Pekerjaan			
	Tidak Bekerja	4	12,50 %	
	Ibu Rumah Tangga	15	46,88 %	
	Petani	6	18,75 %	
	Buruh	1	3,12 %	-
	Pegawai Negeri Sipil	2	6,25 %	
	Pegawai Swasta	2	6,25 %	
	Wiraswasta	2	6,25 %	
4	Pendidikan			
	SD	16	50,0 %	100 %
	SMP	2	6,25 %	50 %
	SMA	10	31,25 %	43,75 %
	Akademi	3	9,38 %	12,5 %
	Perguruan Tinggi	1	3,12 %	3,12 %

Tabel 2. Karakteristik Klinik Pasien Stroke Iskemik

No	Karakteristik	Jumlah Pasien	% Pasien	% Kumulatif
1	Penyakit Penyerta			
	Hipertensi	19	59,38 %	
	Dislipidemia	1	3,125 %	
	Atrial Fibrillation	1	3,125 %	
	Congestive Hearth Failure	1	3,125 %	
	Hipertensi + Dislipidemia	3	9,37 %	
	Hipertensi + PPOK	1	3,125 %	-
	Hipertensi + Stress Ulcer	1	3,125 %	
	Hipertensi + CHF	1	3,125 %	
	Hipertensi + Bronkopneumonia	1	3,125 %	
	Hipertensi + Diabetes Mellitus	1	3,125 %	
	Hipertensi + Hipokoagulasi	1	3,125 %	
	Syok Sepsis + Stress Ulcer	1	3,125 %	
2	Lama Perawatan			
	≤ 7 hari	16	50,0 %	100 %
	8 – 14 hari	11	34,38 %	50 %
	15 – 21 hari	4	12,5 %	15,62 %
	≥ 22 hari	1	3,12 %	3,12 %
3	Keadaan Pulang			
	Perbaikan	31	96,88 %	-
	Meninggal	1	3,12 %	
4	Dugaan Efek Samping			
	Ada	11	34,37 %	-
	Tidak Ada	21	65,63 %	

Lama perawatan dipengaruhi oleh keparahan penyakit dan tingkat kesadaran pasien selama dirawat. Lama rawatan ≤7 hari menjadi yang tertinggi yaitu sebanyak 16 pasien (50%). Gambaran ini sejalan dengan hasil penelitian terdahulu [15]. Untuk keadaan pulang, sebanyak 31 pasien (96,88 %) mengalami perbaikan dalam perkembangan penyakitnya namun 1 pasien (3,12 %) meninggal dunia. Hasil ini berbeda dengan Penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa 54,6 % pasien yang pulang dengan kondisi perbaikan [19].

Hasil Penelitian juga memperlihatkan bahwa 11 pasien (34,37 %) diduga mengalami efek samping yang bervariasi pada tiap pasien. Diantara efek samping yang terjadi adalah anemia, urtikaria, *nausea*, rash, edema, insomnia dan *dispnea*. Pasien P7 diduga mengalami efek samping anemia ringan, yaitu suatu keadaan dimana kadar hemoglobin di dalam tubuh berada di bawah normal disebut anemia. Pasien mulai diberikan terapi obat Aspilet 80 mg dua kali satu hari per oral mulai tanggal 14 Juni 2018 namun berdasarkan hasil laboratorium tanggal 16 Juni 2018 menunjukkan bahwa nilai Hemoglobin (Hb) pasien adalah 10 gr/dl dan Hematokrit (Hct) adalah 30

%. WHO mengklasifikasikan bahwa Hb 9-10 gr/dl adalah anemia ringan. Nilai batas normal Hb untuk wanita adalah 12-16 mg/dl. Secara umum, jumlah Hb kurang dari 12 mg/dl menunjukkan anemia dan Hematokrit (Hct) adalah persentase sel darah merah terhadap volume darah total. Nilai batas normal Hct adalah 35-40 %. Penurunan dari nilai Hct merupakan indikator anemia [20].

Anemia merupakan salah satu dari efek samping yang dapat disebabkan oleh aspirin. Berdasarkan Algoritma Naranjo, skor total nya adalah 3 yaitu *possible* (kemungkinan terjadi efek samping obat). Selain disebabkan oleh aspirin, anemia ringan bisa juga disebabkan oleh perkembangan dari penyakit stroke yang dialami pasien. Kadar hemoglobin yang rendah berbanding lurus dengan keparahan atau defisit neurologis pada pasien stroke iskemik [21].

Pada penelitian ini dilaporkan dua pasien mengalami dugaan efek samping urtikaria akibat pemberian obat aspirin. Pasien P8 mengeluhkan gatal-gatal pada wajah dan tangan serta terlihat bercak-bercak merah. Keluhan rasa tidak nyaman ini terjadi pada tanggal 19 Juni 2018 yaitu hari ketiga masa rawatan. Pasien ini mendapatkan terapi obat Aspilet 80 mg dua kali satu hari per oral pada tanggal

16 Juni 2018. Berdasarkan Algoritma Naranjo, skor total nya adalah 6 yaitu *probable* (kemungkinan besar terjadi efek samping obat). Pasien P11 juga mengeluhkan rasa gatal pada bagian dagu dan leher serta munculnya sedikit bercak merah. Pasien ini mendapatkan obat Aspilet 80 mg satu kali satu hari per oral diberikan sejak tanggal 18 Juni 2018 dan gejala efek samping gatal-gatal dikeluarkan pasien tanggal 20 Juni 2018. Berdasarkan Algoritma Naranjo, skor total nya adalah 3 yaitu *possible* (kemungkinan terjadi efek samping obat).

Urtikaria merupakan salah satu manifestasi keluhan pada kulit yang paling sering dikeluarkan pasien yaitu suatu kelainan yang terbatas tegas dengan dikelilingi daerah yang eritema. Biasanya kelainan ini bersifat sementara (*transient*), gatal dan bisa terjadi di hampir seluruh bagian permukaan kulit. Urtikaria dapat disebabkan oleh terapi obat NSAID, frekuensi terbesar disebabkan oleh pirazolon, namun juga dilaporkan pada penggunaan obat aspirin, ibuprofen dan naxprofen. Laporan ini didasarkan pada 30 % reaksi efek samping yang dilaporkan terkait obat NSAID [22-24]. Dalam beberapa kasus urtikaria dapat diatasi setelah 1-2 hari namun urtikaria dapat berlanjut hingga 1-2 minggu setelah diobati [25].

Perbedaan skor naranjo dugaan efek samping urtikaria pada pasien P11 dengan pasien P8 disebabkan oleh adanya penyakit dermatitis seboroik yang dapat menjadi alternatif terjadinya urtikaria pada pasien yang tercatat pada lembar riwayat penyakit pasien yaitu pasien sebelumnya mempunyai riwayat berketombe. Pada perkembangan proses inflamasi, ketombe merupakan tingkatan dermatitis seboroik yang paling rendah karena tidak ditemukan tanda-tanda inflamasi atau biasanya tanda inflamasi yang didapati hanya berupa eritema [26]. Pasien P11 ini diberikan obat mometason furoat 0,1 % dua kali satu hari untuk penyakit dermatitisnya setelah melakukan konsultasi pada tanggal 20 Juni 2018. Obat mometason furoat digunakan untuk perawatan kondisi kulit seperti peradangan kulit, gatal-gatal kulit, reaksi alergi dan psoriasis.

Terdapat tiga laporan terkait dugaan efek samping *nausea* (mual). Ketiga dugaan efek samping ini disebabkan oleh obat aspirin dan amlodipin. *Nausea* adalah suatu gejala klinis munculnya kecenderungan untuk muntah atau perasaan tidak nyaman pada perut bagian atas [27]. Mual dapat berlangsung dalam jangka waktu yang pendek dan panjang. Dalam jangka pendek, mual umumnya tidak membahayakan bagi pasien. Pasien P16 diberikan terapi obat Aspilet 80 mg dua kali sehari per oral mulai tanggal 22 Juni 2018. Setelah konsumsi obat selama 2 hari, pasien merasakan perasaan tidak enak pada perut bagian atas dan perasaan ingin muntah (tanggal 24 Juni 2018).

Diduga pasien mengalami mual karena efek samping dari mekanisme kerja aspirin yang dapat mengiritasi lambung. Efek samping aspirin dosis biasa pada saluran cerna adalah nyeri epigastrium, mual, muntah [28]. Berdasarkan algoritma naranjo, skor total nya adalah 5 yaitu *probable* (kemungkinan besar terjadi efek samping obat). Sementara untuk pasien P18, pasien diberikan obat Aspilet 80 mg dua kali satu hari per oral pada tanggal 3 Juli 2018 dan merasakan keluhan mual sejak 5 Juli 2018. Skor Algoritma Naranjo terkait dugaan efek samping *nausea* akibat aspirin adalah 2 yaitu *possible* (kemungkinan terjadi efek samping obat). Pasien juga merasakan pusing, demam dan penglihatan ganda sehingga alternatif lain yang dapat menyebabkan *nausea* adalah kondisi demam yang dialami pasien.

Pasien P5 diberikan terapi obat Amlodipin 40 mg satu kali satu hari per oral mulai tanggal 6 Juni 2018 dan merasakan keluhan mual sejak 7 Juni 2018. Berdasarkan Algoritma Naranjo, skor total nya adalah 2 yaitu *possible* (kemungkinan terjadi efek samping obat). Pasien dalam kondisi demam dimana suhu tubuh mencapai 37,7-39,2°, sehingga *nausea* selain dari pemberian terapi obat amlodipin dapat juga disebabkan oleh demam yang dialami pasien. Efek samping dari amlodipin pada hipertensi yaitu pusing, sakit kepala, palpitasi dan *nausea* namun semua itu secara umum tidak terlalu berperan dalam menghentikan pengobatan [29]. Gejala *nausea* pada pasien dapat dikurangi dengan cara pemberian obat yang menangani gejala mual. Antagonis reseptor H2 seperti ranitidin dapat digunakan dalam dosis rendah untuk mengatasi mual dan muntah ini [27].

Pasien P21 diduga mengalami efek samping rash (bintik merah). Pasien mengeluhkan munculnya bintik merah di leher pada tanggal 14 Juli 2018. Rash adalah bintik merah yang merah yang terjadi pada permukaan kulit. Diduga rash muncul akibat pemberian obat klopidoogrel, obat ini digunakan pada terapi pasien sejak 13 Juli 2018. Literature melaporkan bahwa klopidoogrel dapat menginduksi terjadinya rash pada kulit dan pada penelitian tersebut pasien mengalami rash pada dahi dan sebagian telapak tangannya [30]. Berdasarkan algoritma naranjo, skor total nya adalah 6 yaitu *probable* (kemungkinan besar terjadi efek samping obat).

Edema adalah salah satu efek samping dari obat amlodipine. Pasien P12 menerima terapi obat Amlodipin 10 mg satu kali satu hari per oral mulai tanggal 18 Juni 2018 dan edema pada tungkai terlihat pada tanggal 25 Juni 2018. Edema terjadi pada tungkai kaki kiri pasien dan membuat pasien cukup sulit untuk menggerakkan kakinya. Fenomena ini juga dilaporkan pada beberapa penelitian

Tabel 3. Pola Penggunaan Obat pada Pasien Stroke Iskemik

No	Nama Obat	Jumlah
1	Tunggal	
	Aspirin	8
	Amlodipin	8
	Bisoprolol	5
	Total	21
2	Kombinasi 2 Obat	
	Aspirin – Klopido­grel	2
	Aspirin – Amlodipin	4
	Aspirin- Bisoprolol	1
	Aspirin – Simvastatin	1
	Amlodipin – Simvastatin	1
	Total	9
3	Kombinasi 2 Obat	
	Aspirin – Amlodipin- Simvastatin	2
	Total	2

lain [31-32]. Berdasarkan Algoritma Naranjo, skor total nya adalah 6 yaitu *probable* (kemungkinan besar terjadi efek samping obat).

Efek samping insomnia juga ditemukan pada penelitian ini, yang diduga akibat pemberian obat aspirin dan amlodipin. Pasien P17 mendapatkan terapi obat Aspillet 80 mg dua kali satu hari per oral dari tanggal 26 Juni 2018. Sejak tanggal 30 Juni 2018 atau 4 hari masa rawatan pasien mulai merasa kesulitan untuk tidur di malam hari, namun saat pagi hingga siang hari pasien juga tidak tidur untuk waktu yang cukup. Berdasarkan Algoritma Naranjo, skor total nya adalah 5 yaitu *probable* (kemungkinan besar terjadi efek samping obat).

Insomnia adalah suatu keadaan dimana pasien merasa kesulitan berulang untuk tertidur di malam hari, ini mengakibatkan munculnya perasaan yang tidak tenang dan meningkatnya kecemasan sehingga siklus tidur menjadi tidak beraturan [33]. Obat-obat NSAID dan *beta-blocker* mempunyai kemampuan mempengaruhi hormon melatonin. Melatonin adalah hormon yang memiliki peran penting di dalam mekanisme tidur. Obat yang menginduksi terjadinya insomnia akan bekerja menurunkan kadar melatonin di dalam darah [33, 34].

Pasien P13 juga mengalami keluhan kesulitan untuk tertidur di malam hari, pasien mendapatkan terapi obat Amlodipin 10 mg satu kali satu hari per oral pada tanggal 23 Juni 2018 dan mulai mengalami insomnia mulai tanggal 24 Juni 2018. Namun sejak tanggal 24 Juni 2018 pasien P13 mengalami kondisi demam, kondisi ini dapat menjadi

alternatif lain yang dapat memicu reaksi insomnia pada pasien di malam hari. Berdasarkan Algoritma Naranjo, skor total nya adalah 2 yaitu *possible* (kemungkinan terjadi efek samping obat).

Efek samping lain yang dijumpai adalah *dispnea* yang diinduksi oleh obat bisoprolol. *Dispnea* adalah perasaan sulit bernapas yang ditandai dengan napas yang pendek. Gejala ini sering juga disebut dengan sesak napas (*shortness of breath*) [23]. Pasien P10 mendapatkan terapi obat bisoprolol 1,25 mg satu kali satu hari per oral sejak 17 Juni 2018 dan mengalami gejala sesak napas sejak tanggal 18 Juni 2018. Dugaan efek samping obat ini didukung oleh data pemeriksaan fisik laju pernapasan (Respiration Rate, RR) yaitu tanggal 18 Juni 2018 adalah 23x/menit, tanggal 19 Juni 2018 adalah 22 x/menit lalu mengalami penurunan pada 20 Juni 2018 menjadi 18x/menit. Frekuensi pernapasan adalah intensitas menghirup atau mengeluarkan udara per menit. Standar pengukuran frekuensi pernapasan berjumlah 12-20 kali per menit. Berdasarkan Algoritma Naranjo, skor total nya adalah 3 yaitu *possible* (kemungkinan terjadi efek samping obat).

Hasil kesimpulan yang sama juga dipublikasikan oleh NHS (National Health Service) British tahun 2017 bahwa beberapa hari setelah pemberian atau penambahan dosis *beta-blocker*, pada sebagian pasien menunjukkan gejala akan peningkatan *shortness of breath*, penambahan berat badan, dan edema pada tungkai. Namun gejala *dispnea* pada pasien dapat juga disebabkan oleh perkembangan penyakit bronkopneumonia. Catatan hasil konsultasi

dengan dokter paru tanggal 19 Juni 2018 dituliskan terkait penyakit bronkopneumonia. Ini adalah suatu penyakit infeksi pada paru-paru. Bronkopneumonia pada pasien stroke iskemik dapat terjadi terhadap pasien yang sering bergerak, berputar dan berpindah posisi di tempat tidur selama masa rawatan [35].

Manifestasi efek samping ini berbeda pada tiap-tiap pasien hal ini disebabkan tidak hanya terkait perbedaan genetik namun juga faktor yang berhubungan dengan pasien (umur, jenis kelamin dan berat badan), faktor sosial (kebiasaan seperti merokok dan gaya hidup) dan faktor yang berhubungan dengan pemberian obat (polifarmasi, dosis dan frekuensi obat). Faktor-faktor yang berbeda dapat mempengaruhi perkembangan dari efek samping obat dalam tingkatan yang berbeda-beda juga. Beberapa faktor dapat memberikan efek yang ringan sedangkan beberapa lainnya dapat sangat membahayakan. Untuk itu

perlu diperhatikan pemberian obat pada pasien, terutama pada pasien stroke iskemik dan pasien geriatri yang mendapatkan polifarmasi.

Dalam penelitian ini juga terdapat beberapa keterbatasan. Pada penggunaan Algoritma Naranjo ini tidak dilakukannya penghentian penggunaan obat dan pemberian obat antagonis (Pertanyaan ke-3), tidak dilakukannya penggunaan kembali obat yang dicurigai (Pertanyaan ke-4), tidak dilakukannya evaluasi menggunakan placebo (Pertanyaan ke-6), tidak dilakukannya pengukuran konsentrasi obat di dalam darah (Pertanyaan ke-7) dan tidak dilakukannya evaluasi dengan menaikkan atau menurunkan dosis obat (Pertanyaan ke-8). Bersamaan dengan keterbatasan dalam penelitian ini maka dugaan efek samping obat pada subjek penelitian dikelompokkan menjadi *probable* (kemungkinan besar terjadi efek samping obat) dan *possible* (kemungkinan terjadi efek samping obat).

Tabel 4. Dugaan Efek Samping Obat pada Pasien Stroke Iskemik

No	Efek Samping	Nama Obat	Pasien	Skor Naranjo
1.	Anemia	Aspirin	P7	3
2.	Urtikaria	Aspirin	P8	6
3.	Urtikaria	Aspirin	P11	3
4.	Nausea	Aspirin	P16	5
5.	Nausea	Aspirin	P18	2
6.	Nausea	Amlodipin	P5	2
7.	Rash	Klopidogrel	P21	6
8.	Edema	Amlodipin	P12	6
9.	Insomnia	Aspirin	P17	5
10.	Insomnia	Amlodipin	P13	2
11.	Dispnea	Bisoprolol	P10	3

Kesimpulan

Dari penelitian yang dapat disimpulkan bahwa karakteristik sosiodemografis pasien stroke iskemik adalah perempuan, kelompok usia 71-80 tahun, pekerjaan sebagai ibu rumah tangga dengan pendidikan terakhir adalah sekolah dasar. Sedangkan penyakit penyerta terbanyak adalah hipertensi dengan lama rawatan ≤ 7 hari dengan keadaan pulang perbaikan. Sementara dugaan munculnya efek samping obat sebesar 34,37 % dengan kategori *possible* (6 pasien) dan *probable* (5 pasien).

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Andalas yang telah mendanai penelitian ini melalui hibah PNBK Fakultas Farmasi Universitas Andalas tahun 2018.

Referensi

- [1] Welty TE. Cerebrovascular Disorders. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo BJ, Kradjan WA, Williams BR. *Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs* (9th Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- [2] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. New York. USA: The American Heart Association; 2017.
- [3] Khalilullah SA. Penggunaan Antiplatelet (Aspirin) pada Akut Stroke Iskemik. Malaysia: University of Syiah Kuala; 2011.
- [4] Misbach J, Rusdi L, Amiruddin A, Basyiruddin A, Suroto, AY. PERDOSSI Guideline Stroke. Jakarta. Kelompok Studi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia; 2011.
- [5] Prasad GVS, Kumar APP, Karra N, Prathyusha P. Contrast Adverse Effect Study of Aspirin and Clopidogrel in Stroke Patient Using Combination and Individual Medication. India: Bharat Institute of Technology; 2012.
- [6] Khambekar SK, Kovak J, Gershlick AH. Clopidogrel Induced Urticarial Rash in a Patient with Left Main Stem Percutaneous Coronary Intervention : Management Issues. Leicester. UK: University Hospital of Leicester; 2004.
- [7] Kumar VR, Ram VR, Prasad GB, Mohanta GP, Manna PK. A Study of Adverse Drug Reaction due to Antihypertensive Drugs in a Tertiary Care Teaching Hospital. Annamalai University. India; 2011.
- [8] Ramadhan, RS. Kajian Penggunaan Antiplatelet dan Antikoagulan Terhadap Efek Samping Pendarahan Saluran Cerna pada Pasien Gagal Jantung Kongestif di IRNA Jantung RSUP Dr. M. Djamil Padang. [Skripsi]. Padang: Universitas Andalas; 2016.
- [9] Widayanti, LT. Studi Pola Penggunaan Antihipertensi pada Pasien Stroke Iskemik Akut. [Skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2016.
- [10] Astutik W, Didik H, Nailis S. Penggunaan Obat Golongan Diuretik pada Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap RSU Dr. Saiful Anwar Malang. Media Farmasi. 2013; 10(2): 84-93.
- [11] Juwita DA, Dedy A, Tika H. Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Stroke Iskemik di Rumah Sakit Stroke Nasional Bukittinggi. Jurnal Farmasi Klinik Indonesia. 2018; 7(2): 99-107.
- [12] Appelros P, Birgitta S, Andreas T. Sex Differences in Stroke Epidemiology : A Systematic Review. Obrero. Sweden; 2009.
- [13] Kabi GYCR, Rizal T, Mieke AHNK. Gambaran Faktor Resiko pada Penderita Stroke Iskemik yang Dirawat Inap Neurologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Juli 2012- Juni 2013. Jurnal e-Clinic. 2015; 3(1).
- [14] Jayanti AA. Hubungan Hipertensi dengan Kejadian Stroke di Sulawesi Selatan Tahun 2013 (Analisis Data Risesdas 2013). [Skripsi]. Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah; 2015.
- [15] Al-Oraibi S. Demographic Characteristics of Stroke Patient in Developing Countries : Example from Jordanian Government Hospital. Journal of Public Health and Epidemiology. 2012; 4(5): 110-116.
- [16] Patricia H, Mieke AHNK, Melke JT. Karakteristik Penderita Stroke Iskemik yang Dirawat Inap di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Tahun 2012-2013. Jurnal e-Clinic. 2015; 3(1).
- [17] Annisa DN. Kajian Penggunaan Statin pada Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap Neurologi RSUP Dr. M. Djamil Padang. [Skripsi]. Padang: Universitas Andalas
- [18] Sorgeni V, Kulkarni MS, Deepak K, Suhasini A. Risk Factor for Stroke : A Case Control Study. International Journal of Contemporary Research and Review. 2014; 6(3):46-52.
- [19] Zhafira D. Kajian Penggunaan Obat Neuroprotektif pada Pasien Stroke Iskemik di Instalasi Rawat Inap Neurologi RSUP Dr. M. Djamil Padang. [Skripsi]. Padang : Universitas Andalas Padang; 2018.
- [20] Kemenkes. Pedoman Interpretasi Data Klinik. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
- [21] Prastiwi AD. Hubungan Antara Kadar Hemoglobin dan Jenis Kelamin dengan Mortalitas pada Pasien Stroke Iskemik. Universitas Muhammadiyah Surakarta. Indonesia; 2018.
- [22] Sanchez-Borges M, Fernan CF, Capriles-Hulett A, Gonzales-Aveledo L. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Update. Journal of Pharmaceuticals. 2010; 3: 10-18.
- [23] Price SA and Wilson LM. Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 6. Jakarta. Indonesia: Penerbit Buku Kedokteran; 2005.
- [24] Baskoro A, Soegiarto G, Effendi C, Konthen PG. Urtikaria dan Angiodema dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi 5. Jakarta. Fakultas Kedokteran Indonesia; 2009.
- [25] Grattan CEH. Aspirin Sensitivity and Urtikaria. Norwich. UK: Blackwell Publishing; 2002.
- [26] Schwartz JR, Andrew GM, Antonella T. A Comprehensive Pathophysiology of Dandruff and Seborrheic Dermatitis – Toward a More Precise Definition of Scalp Health. Journal Compilation Acta Derm Venereol. 2013; 93: 131-137.
- [27] DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells WG, dan Posey LM. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach (7th Edition). New York: McGraw-Hill Companies; 2009.
- [28] Katzung B. Farmakologi Dasar dan Klinik (terjemahan), Edisi 10. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2010
- [29] Fares H, James JDN, James HO, Carl JL. Amlodipine in Hypertension : A First-line Agent with Efficacy for Improving Blood Pressure and Patient Outcomes. New Orleans. USA; 2016.
- [30] Baharuddin. Perbandingan Efektivitas dan Efek Samping Obat Antihipertensi terhadap Penurunan Tekanan Darah Pasien Hipertensi di Puskesmas Baranti Kabupaten Sidenreng Rappang. [Tesis]. Makassar. Universitas Hasanuddin; 2013.
- [31] Sanghavi K, Someshwari M, Rajanandh MG, Seenivasan P. Amlodipin Induced Severe Pedal Edema: A Case Report from Tertiary Care Hospital. Journal of Pharmacovigilance. 2017; 5(5):243
- [32] Malangu N. Drug Inducing Insomnia as an Adverse Effect. South Africa: University of Limpopo; 2012.
- [33] Iswari NLPAM dan Anak ASW. Melatonin dan Melatonin Receptor Antagonist Sebagai Penanganan Insomnia Primer Kronis. Bali: Universitas Udayana; 2013.
- [34] Armstrong JR and Benjamin DM. Aspiration Pneumonia After Stroke : Intervention and Prevention. Michigan State University College of Human Medicine. USA; 2011.
- [35] Alomar MJ. Factors Affecting the Development of Adverse Drug Reaction (Review Article). Saudi Pharmaceutical Journal; 2013



Copyright © 2018 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)